



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 41 17 078 A 1**

⑤① Int. Cl.⁵:
A61 K 9/12

⑳ Aktenzeichen: P 41 17 078.4
㉔ Anmeldetag: 25. 5. 91
㉕ Offenlegungstag: 26. 11. 92

DE 41 17 078 A 1

㉑ Anmelder:
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

㉒ Erfinder:
Lohmann, Helmut, Dr., 6507 Ingelheim, DE;
Pollmann, Wolfgang, Prof. Dr., 6233 Lorch, DE;
Schnecker, Kurt, Dr., Wien, AT; Zierenberg, Bernd,
Dr., 6530 Bingen, DE

⑤④ Verfahren zur Herstellung therapeutisch anwendbarer Aerosole

⑤⑦ Aus wäßrigen Zubereitungen bestimmter therapeutisch verwendbarer Proteine werden mit Hilfe bekannter Ultraschallzerstäuber lungengängige Aerosole erzeugt.

DE 41 17 078 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aerosolen für die inhalative Applikation von Proteinen, bei dem diese Verbindungen mit Hilfe von Ultraschallzerstäubern in die Aerosolform gebracht und das Aerosol den Atemorganen zugeführt wird.

Die Anwendung von Arzneistoffen in Form inhalierfähiger Aerosole ist seit langem bekannt. Solche Aerosole dienen nicht nur zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Asthma; sie werden vielmehr auch verwendet, wenn die Lunge oder die Nasenschleimhäute als Resorptionsorgan dienen sollen. Häufig können so hohe Blutspiegel des Wirkstoffs erzeugt werden, auch um Krankheiten in anderen Körperregionen zu behandeln.

Zur Herstellung von Aerosolen werden in der therapeutischen Praxis mehrere Verfahren angewendet. Entweder werden Suspensionen oder Lösungen von Wirkstoffen mit Hilfe von Treibgasen versprüht oder Wirkstoffe in Form mikronisierter Pulver in der Atemluft verwirbelt oder schließlich Lösungen mit Hilfe von Verneblern zerstäubt.

Unter den Vorrichtungen, die zur Erzeugung von Aerosolen dienen, gewinnen zunehmend Geräte an Bedeutung, die Schwingungen im Ultraschallbereich nutzen.

Bei komplizierter gebauten Molekülen, z. B. Insulin, Surfactant, führt die Verneblung mit Ultraschallgeräten leicht zu einer störenden Verminderung der Wirkstoffaktivität (F.M. Wigley et al., DIABETES, Vol. 20, No. 8, S. 552), vermutlich durch Scherkräfte und Erwärmung. Wegen dieser und ähnlicher Befunde besteht in der Fachwelt die Meinung, daß Proteinzubereitungen nicht ohne entscheidenden Aktivitätsverlust mit Hilfe von Ultraschallzerstäubern in feinteilige Aerosole übergeführt werden könnten.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß durch Verneblung flüssiger Zubereitungen bestimmter Proteine mit Ultraschallgeräten Aerosole erzeugt werden können, die aufgrund eines günstigen Tröpfchenspektrums (Teilchen überwiegend $< 10 \mu$) gut inhalierbar sind und die volle Aktivität aufweisen.

Therapeutisch wirksame Proteine, die erfindungsgemäß verwendet werden können, sind z. B.

Interferon-alpha
Interferon-beta
Interferon-gamma
TNF-alpha
TNF-beta
Mn-SOD
Lysozym
VAC-alpha
ACTH (Corticotrophin)
Vasopressin
Anerod
Antithrombin III
Aprotinin
Asparaginase
Bacitracin
Batroxobin
Proconvertin
Blutger. Faktor II, VII, VIII, IX, X
Calcitonin
Capreomycin
Fibrinogen
Follitropin
Glucagon

Choriongonadotropin

Gramicidin

Insulin

Oxytocin

5 CCK

Pentagastrin

Polymyxin B

Secretin

Somatostatin

10 Somatotropin

Orgotein

Thrombin

Thyrotrophin

Protirelin

15 Tyrothricin

Urokinase

Vancomycin

Vasopressin

Actilyse (tPA)

20 Urotilatin

HANAP (humanes atriales natriuretisches Peptid)

HPTH 1-38 (humanes Parathormon der Sequenz 1-38)

GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone)

CRF (Corticotrophin Releasing Factor)

25 PTH (Parathormon)

Pept. NPY-Antagonisten

FGH

Pept. Bradykinin-Antagonisten

Anti-ICAM (z. B. Fab)

30 VIP-Peptide

ARDS

Die Proteine werden vorzugsweise in wäßrigen Zubereitungen zerstäubt. Geeignet sind insbesondere isotonische Präparate. Die Zubereitungen können gewünschtenfalls Hilfsstoffe enthalten, z. B. oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren und/oder Konservierungsstoffe, gegebenenfalls auch weitere Wirkstoffe. Die oberflächenaktiven Stoffe können eingesetzt werden, um durch optimale Einstellung der Oberflächenspannung eine günstige Tröpfchengröße in gut reproduzierbarer Weise zu erhalten. Häufig erweist es sich als vorteilhaft, wenn die Oberflächenspannung der Zubereitung etwa der Oberflächenspannung des Wassers gleich ist.

Als Emulgator und Stabilisator kann Benzalkoniumchlorid verwendet werden, geeignete Konservierungsstoffe sind beispielsweise Thiomersal, Phenol, o-Kresol, Benzylalkohol.

50 Erfindungsgemäß verwendbare Ultraschallzerstäuber haben eine Frequenz von 1 bis 10 MHz, bevorzugt ist der Frequenzbereich zwischen 1 und 4, insbesondere von 2 bis 3 MHz. Besonders bewährt sich das Inhaliergerät gemäß EP-A 8 81 20 823.5, das in schonender Weise Tröpfchen optimaler Größe liefert. Die gewünschte Menge der zu zerstäubenden Zubereitung wird dem schwingungserzeugenden System mittels üblicher Dosiervorrichtung (Docht, Mikropumpe u. dgl.) zugeführt. Mit dem genannten Gerät und ähnlich gebauten gelingt es sogar, empfindliche Proteine wie Insulin oder Surfactant ohne störenden Aktivitätsverlust in lungengängige Aerosole überzuführen.

Patentansprüche

65

1. Verfahren zur Herstellung von Aerosolen für die Applikation von Proteinen in die Atmungsorgane, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Zerstäu-

bung wäßriger Zubereitungen therapeutisch wirksamer Proteine mit Ultraschallzerstäubern, die im Frequenzbereich zwischen 1 und 10 MHz arbeiten, erzeugt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Proteine Verbindungen aus der Gruppe der Interferone, TNF, TPA, Mn-SOD, Lysozym, VAC, ACTH (Corticotrophin), Vasopressin, Anerod, Antithrombin III, Aprotinin, Asparaginase, Bacitracin, Batroxobin, Proconvertin, Blutger. Faktor II, VII, VIII, IX, X, Calcitonin, Capreomycin, Fibrinogen, Follitropin, Glucagon, Choriongonadotropin, Gramicidin, Insulin, Oxytocin, CCK, Pentagastrin, Polymyxin B, Secretin, Somatostatin, Somatotropin, Orgotein, Thrombin, Thyrotrophin, Protirelin, Tyrothricin, Urokinase, Vancomycin, Vasopressin, Actilyse (tPA), Uroclatin, HANAP (humanes arteriales natriuretisches Peptid), HPTH 1-38 (humanes Parathormon der Sequenz 1-38), GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), CRF (Corticotrophin Releasing Factor), PTH (Parathormon), Pept. NPY-Antagonisten, FGH, Pept. Bradykinin-Antagonisten, Anti-ICAM (z. B. Fab), VIP-Peptide, ARDS, verwendet werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren und/oder Konservierungsstoffe enthält.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung einen oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe enthält.

5. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächenspannung der Zubereitung in der Größenordnung der Oberflächenspannung des Wassers liegt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Ultraschallzerstäuber verwendet wird, der im Frequenzbereich von 1 bis 4, vorzugsweise von 2 bis 3 MHz arbeitet, insbesondere ein Zerstäuber gemäß EP-A 8 81 20 823.5 oder ähnlicher Bauart.

45

50

55

60

65

— Leerseite —

No English title available.

Patent Number: DE4117078

Publication date: 1992-11-26

Inventor(s): LOHMANN HELMUT DR (DE); POLLMANN WOLFGANG PROF DR (DE); SCHNECKER KURT DR (AT); ZIERENBERG BERND DR (DE)

Applicant(s): BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)

Requested Patent: ☐ DE4117078

Application Number: DE19914117078 19910525

Priority Number (s): DE19914117078 19910525

IPC Classification: A61K9/12

EC Classification: A61K9/00M20BEquivalents: AU1755792, ☐ WO9221332

Abstract

Aerosols suitable for the lungs are produced from aqueous preparations of certain therapeutically usable proteins using known ultrasonic atomisers.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)